

Parte II: Armazenamento e transmissão da informação

Diversidade Genética



© M. Gama-Carvalho, FML 2010

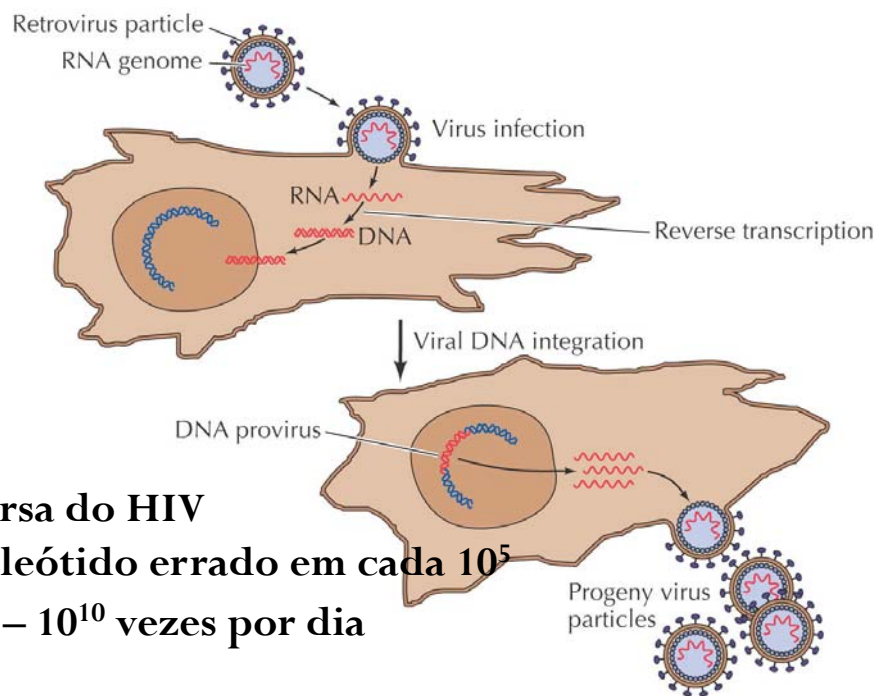
6/9/10

Análise do Caso de Estudo:

- A origem da resistência à terapêutica na SIDA:

Mutações + selecção natural

A importância do erro...



THE CELL, Third Edition, Figure 3.13 ASM Press and Sinauer Associates, Inc. © 2003 All rights reserved.

Transcriptase reversa do HIV

Incorpora um nucleótido errado em cada 10^5

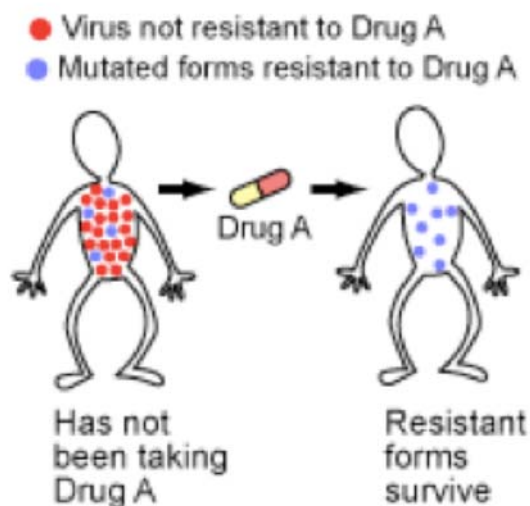
HIV replica-se $10^9 - 10^{10}$ vezes por dia

Genoma 10^4 bp

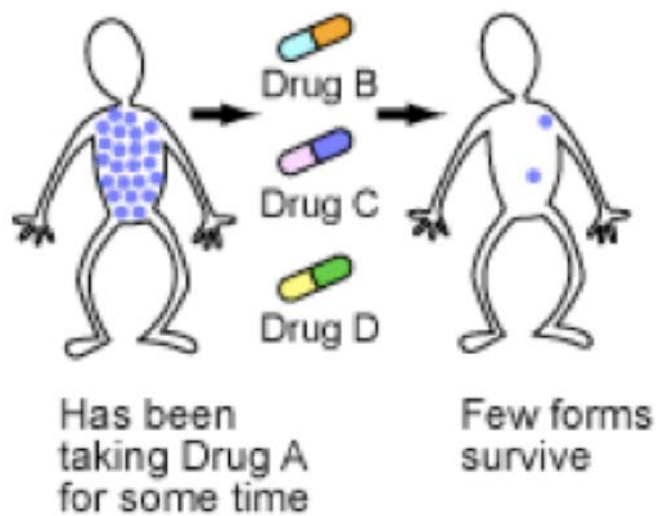
Todos os nucleótidos do genoma

podem ser mutados $>10^4$ vezes por dia

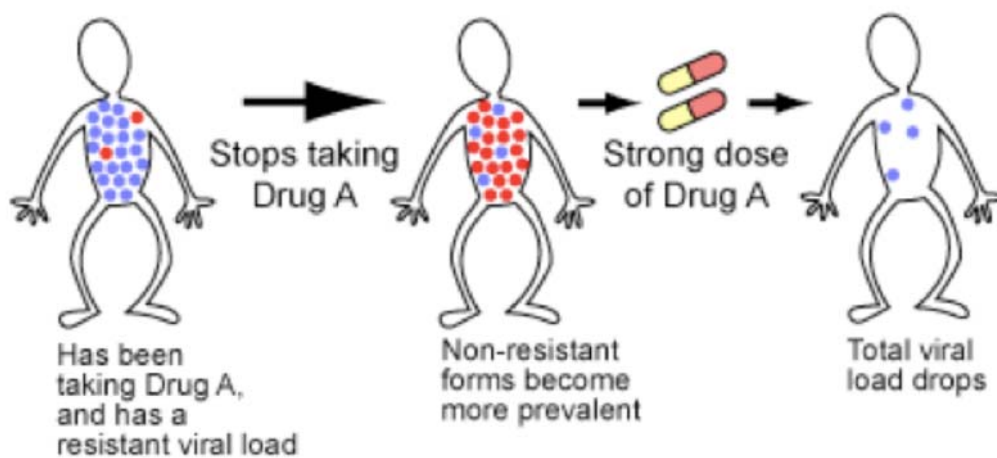
Seleccção de formas resistentes



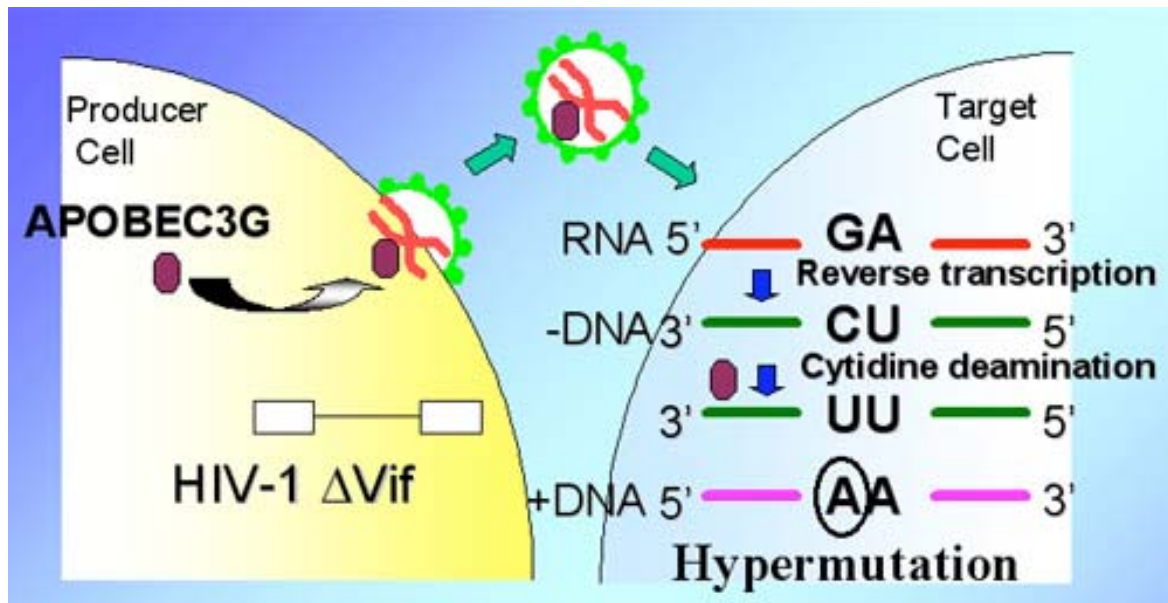
A vantagem das terapêuticas conjugadas



“Jogando” com a selecção natural

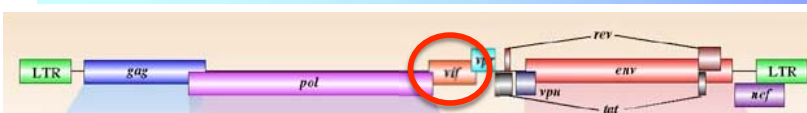
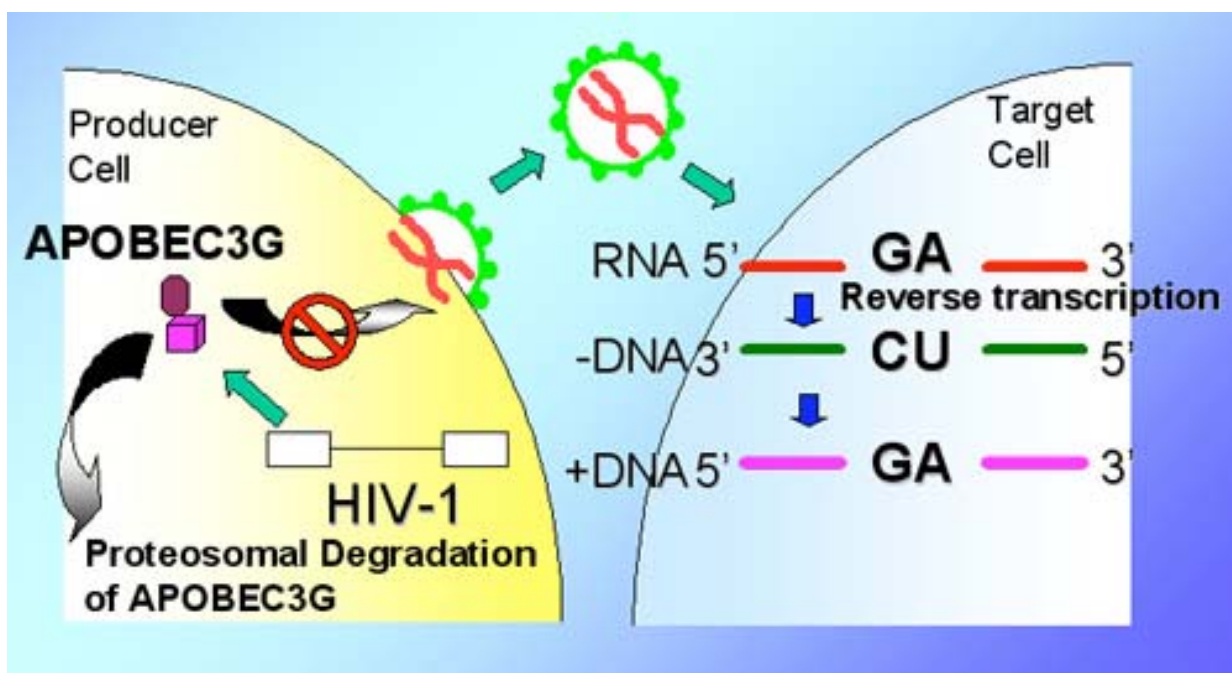


Defesa celular natural anti-vírus baseada na hiper-mutação do DNA viral:



Destruição das sequências codificantes do vírus

Contra-defesa do vírus: degradação proteolítica da Apobec dependente da proteína Vif



Taxa de mutação residual + resistência do vírus

Contextos celulares normais em que a mutagénese dirigida é importante:

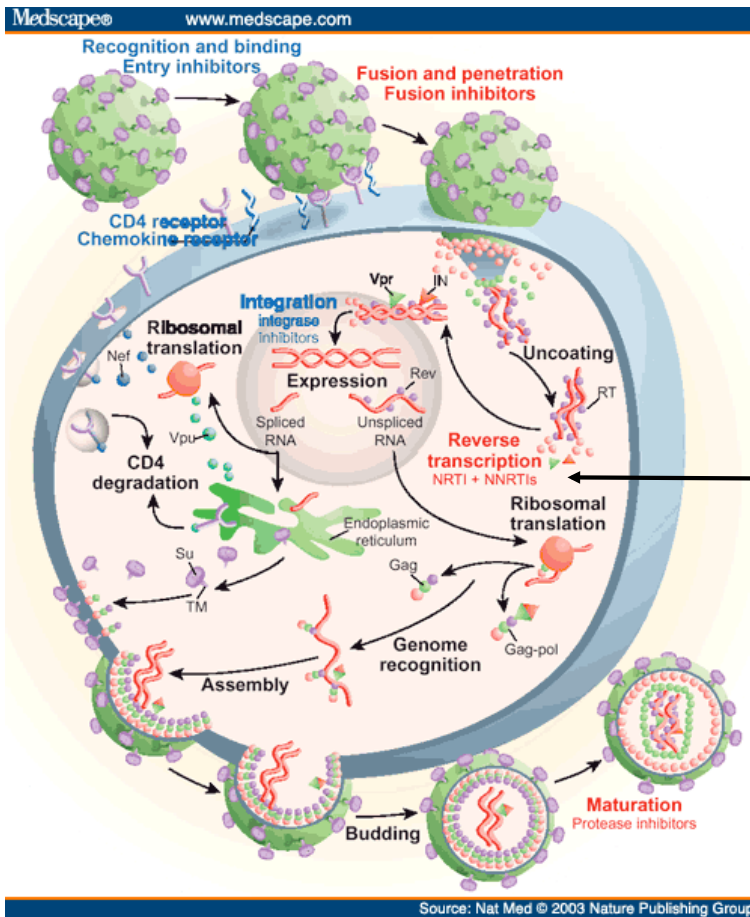
- Geração de diversidade genética no sistema imunitário

Não esquecer que as mutações são a base da variabilidade genética e evolução!

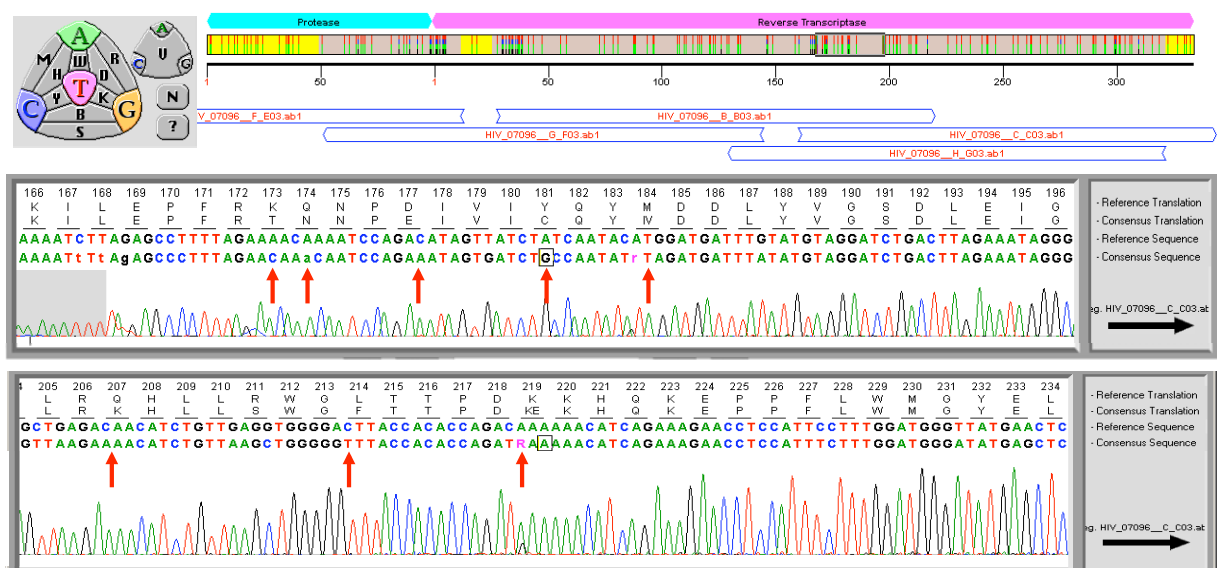
© M. Gama-Carvalho, FML 2010

Como lidar com um vírus resistente?

- Escolha personalizada de terapias conjugadas!



HAART:
a terapia aplicada
conjuga **análogos
de nucleótidos**
(Emtricitabine,
Tenofovir) e um
**inibidor da
transcriptase
inversa**
(Nevirapine)



Resultado da sequenciação de dois segmentos do gene da transcriptase inversa do HIV-1, isolado de C. M.

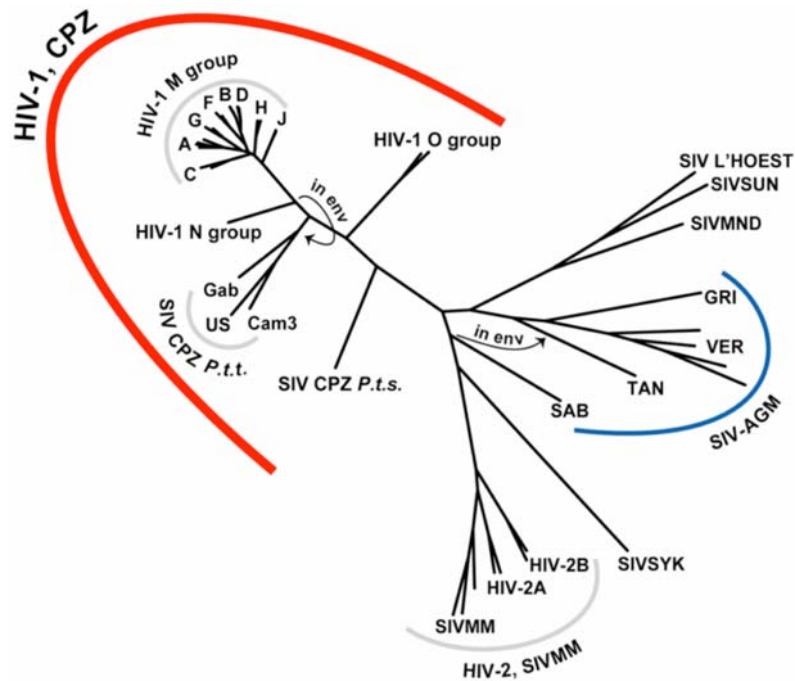
	Fármacos	Mutações no gene da TR
nRTIs	Abacavir	K65R, L74V, Y115F, M184V
	Didanosine	K65R, L74V
	Emtricitabine	K65R, M184V
	Lamivudine	K65R, M184V/I
	Stavudine	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E
	Tenofovir	K65R, K70E
	Zidovudine	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E
NNRTIs	Delavirdine	K103N, V106A, Y181C, Y188L, P236L
	Efavirenz	L100I, K103N, V106M, Y181C, Y188L, G190S/A
	Nevirapine	L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I, Y188C/L/H, G190A

Mutações do gene da transcriptase reversa que se sabem estar associadas a resistência a diferentes inibidores da TR

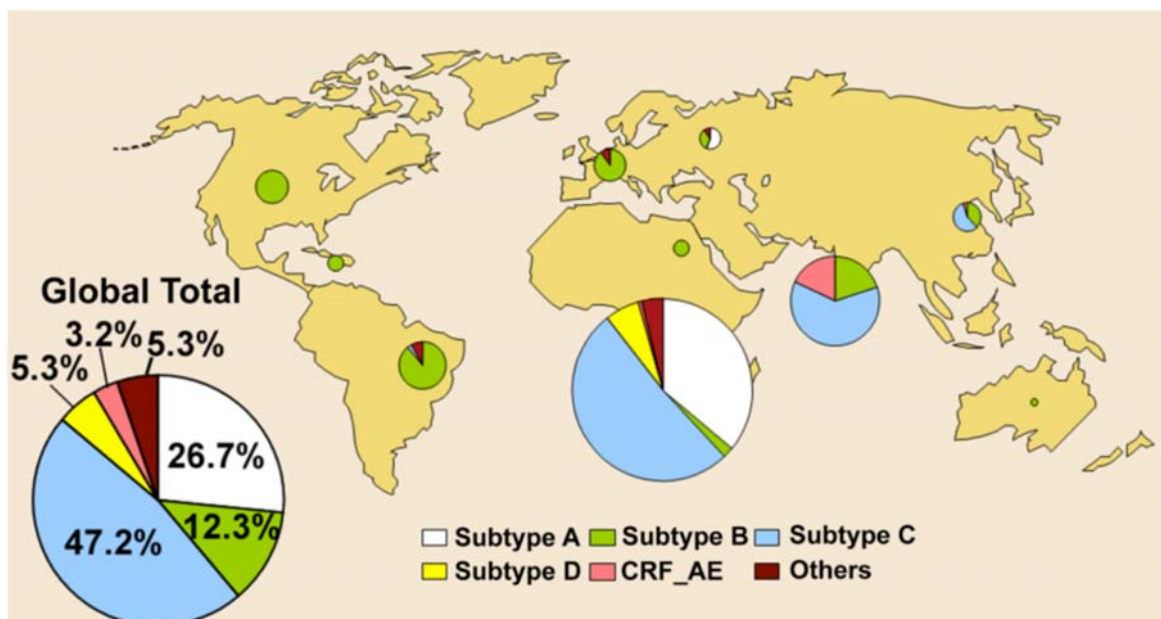
Outras aplicações da genotipagem:

- Evolução e epidemiologia molecular
 - Origem e disseminação de doenças
 - Estudo de epidemias (HIV, H1N1)
 - Fontes de contaminação

Subtipos de HIV



Distribuição de subtipos no mundo



Origem do HIV na América

